



Terapötik İlaç Monitörizasyonu Yeni İlaçların Monitörizasyonuna Yaklaşım

Leslie M. SHAW*

Uygun bir şekilde kullanıldığında terapötik ilaç monitörizasyonu (TDM) testleri, hasta takibinin önemli bir parçası olabilir. TDM, özellikle güvenli ve etkin bir şekilde kullanılabilmesi için, tedavi döneminin, kan seviyesinin spesifik bir konsantrasyon aralığında olmasını sağlayacak şekilde ayarlanması istenilen ilaçlar için gerekmektedir. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), giderek daha çok ilaca onay verdiğinden, hekimlerin bu yeni ilaçları hastalarında uygun dozda kullanabilmelerini sağlamak için, klinik laboratuvarların uygun TDM testleri geliştirme gereksinimi ortaya çıkmaktadır.

Bir ilacın aktif ilaç konsantrasyonu ile klinik etkisi ile arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere kullanılacak bir takım deneysel yöntemler mevcuttur. Pek çok ilacın plazma konsantrasyonunun zaman içindeki değişimi, hastalarda ve kontrol gruplarında belirgin farklılıklar gösterir. İlacın plazma konsantrasyonu ve klinik etkinliği arasındaki ilişki, genellikle ilaçla ilgili klinik değerlendirmeler sırasında ve ilacın kullanım onayı almasından sonraki aşamalarda değerlendirilir. Laboratuvarcılar, bu verileri kendi çalışmalarından elde ettikleri neticelerle

birleştirerek, hekimlere gerekiyorsa hangi hastaları için hangi TDM stratejisinin daha yararlı olacağı konusunda bilimsel ve rasyonel veriler sağlayabilir.

Terapötik Konsantrasyon Aralığını Tayin Etme

Terapötik hedef konsantrasyon aralığını belirlemek amacıyla kullanılan pekçok yaklaşım mevcuttur. Bunlardan ilki ve belki de en yaygın kullanılanı "retrospektif bakış" olarak adlandırılır. Bu yaklaşımda, geçerliliği kanıtlanmış analiz metodları kullanılarak, klinik belirtinin ortaya çıktığı dönemde veya bu döneme çok yakın bir zamanda ölçülen ilaç konsantrasyonları ile hastanın klinik olarak stabil kaldığı dönemdeki ilaç konsantrasyonları karşılaştırılmaktadır. Laboratuvarcılar, bu verileri kullanarak en uygun klinik netice sağlayan ilaç konsantrasyon aralığını saptayabilirler.

Bu yaklaşım pratikte diğerlerine göre daha avantajlı olsa da, sebep-sonuç ilişkisi hakkında doğrudan bilgi vermeme gibi bir dezavantajı vardır. Digoxin, siklosporin ve fenitoin gibi belli bazı ilaçlar için halen kullanılmakta olan hedef kan konsantrasyonu aralıkları, uzun yıllar içinde sağlanan klinik tecrübe birikimi neticesinde bu yolla tespit edilmiştir.

* Pensilvanya Üniversitesi Hastanesi Toksikoloji Laboratuvarı Direktörü ve Pensilvanya Üniversitesi Tıp Fakültesinde Patoloji ve Tıp Laboratuvarcılığı Profesörü
Clinical Laboratory News dergisinin Aralık 1998 sayısından çevrilmiştir.



Diğer bir yaklaşım "prospektif konsantrasyon ve klinik belirtilerin tespiti" modelidir. Bu metotta laboratuvar, geçerli bir analitik teknik kullanılarak önceden belirlenmiş programa uygun bir şekilde ilaç konsantrasyon verilerini toplar. Hekimler hastaların dozlarını buldukları merkezin protokollerine göre ayarlar ve istatistiksel olarak uygun sayıda hastada, önceden belirlenmiş standard prosedürleri kullanarak, oluşan klinik belirtileri belirler. Bu tip çalışmalarda elde edilen veriler, kararlı bir şekilde muhafaza edilen belirli bir kan düzeyinde, belli bir klinik durumun ortaya çıkma riski derecesinin belirlenmesinde kullanılabilir. Klinik araştırma konusunda profesyonelleşmiş kişilerin denetiminde, çok sayıdaki merkezde sistematik bir şekilde veri toplanmasını gerektirdiği için bu yaklaşım, başlangıç için pahalıdır. Bu metodun avantajları ise, prospektif bir çalışma olması, çok merkezli olması ve başlangıçtan itibaren istatistiksel veriler sağlamasıdır.

Üçüncü model ise "çift kör, randomize, konsantrasyon kontrollü klinik değerlendirme" çalışmasıdır. Bu tip çalışmada, hastalar, randomize olarak, önceden tespit edilmiş iki ya da üç hedef konsantrasyondan birine uyacak şekilde seçilir, ilaç dozajı ayarlanır ve hastalar belirli bir süreyle izlenir. Laboratuvarlar çalışma boyunca önceden tespit edilen zamanlarda ilaç konsantrasyonlarını ölçerler ve hedef konsantrasyonun muhafaza edilmesi için gerekli olan doz ayarlaması yapılır. Çalışmanın sonucunda, her bir hedef konsantrasyon için elde edilen "yetersiz cevap, iyi cevap, yan etkiler" gibi klinik değerlendirme sonuçları tablolandır ve her bir kan konsantrasyonu için bu klinik durumların ortaya çıkması ile ilgili risk analizleri yapılır.

Bu model, bir veya daha fazla klinik etkisi ile kan konsantrasyonu arasında belirgin ilişki bulunan ilaçlar için en bilgi verici model olarak kabul edilir. Bu tür deneysel veriler, bazı yeni ilaçlar için terapötik ilaç monitorizasyonuna gerek olup olmadığı konusunda karar vermek ve klinik uygulamada uygulanacak doz stratejisini belirlemek açısından çok etkin bir dayanak sağlar.

İmmunosüpressif İlaçlar

İmmunosüpressif ilaçların farmakokinetikleri oldukça değişkendir, özellikle de nakledilen organın en fazla rejeksiyon riskine maruz kaldığı transplantasyon sonrası erken dönemde bu değişkenlik çok belirgindir. Transplantasyon ameliyatından sonra mümkün olan en kısa süre içinde etkin immunosüpresyonun, en az düzeyde toksik etki riski yaratacak hedef terapötik ilaç konsantrasyonu ile sağlanabilmesi için, bu ilaçların kan düzeylerinin izlenmesi kritik bir önem taşımaktadır. Bu hasta grubunda TDM'nun diğer önemli bir kullanım alanı, başlangıçtaki greft stabilizasyon periyodundan sonrasında, immunsüpresyonun sürdürülmesi için gereken doz ayarlaması için yol gösterici olmasıdır.

Mikofenolik Asit (MPA)

MPA, mikofenolat mofetil isimli pro-drog'dan sentezlenen immunosüpressif bir ilaçtır. MPA, dünyanın pek çok yerindeki transplantasyon merkezlerinde, üçlü immunosüpressif ilaç protokollerinde bulunan azothioprin'in yerini almıştır. MPA, sıklıkla siklosporin ve steroidlerle veya steroidli veya steroidsiz olarak takrolimus (FK-506) ile kombine olarak kullanılmaktadır.

"Retrospektif bakış" yaklaşımı kullanılarak klinik çalışmalardan elde edilen ilk verilere göre günde 2 gram mikofenolat mofetil alan hastalarda, 12 saatlik doz aralıklarında ölçülen kan düzeyleri ile erken rejeksiyon riski arasında ilişki olduğunu düşündüren neticeler elde edilmiştir. Hastalar bu çalışma sırasında MPA'ye ek olarak immunsüpresyon için siklosporin ve ampirik dozda steroid kullanılıyorlardı. Siklosporin dozu, kan konsantrasyonları terapötik aralık içinde olacak şekilde ayarlanıyordu. Bütün hastaların ana ilacı aynı sabit dozda almalarına rağmen, transplantasyon ameliyatı sonrasındaki birkaç hafta süresince MPA kan düzeyleri açısından 10 kat daha fazla bir fark olduğu görüldü. MPA kan düzeyleri grubun alt ucunda olan hastalarda rejeksiyon insidansının belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

Mikofenolat mofetil randomize konsantrasyon kontrol çalışması: rejeksiyon oranları:

Çalışma Grubu	MPC*	Rejeksiyon Oranı**
Düşük	16.1	%25.5
Orta	32.2	%8.5
Yüksek	60.6	%5.8

* Her üç grup için 12 saatlik doz aralıklarında ölçülen kan düzeyleri

** Altı aylık çalışma süresince biyopsi ile belirlenmiş rejeksiyon insidansı

Bu retrospektif analiz, Belçika ve Hollanda'daki gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmanın temelini oluşturdu. Bu çalışmada 150 renal transplantlı hasta düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç MPA kan düzeyi hedef konsantrasyon grubundan birine uyacak şekilde, randomize olarak seçildi. Her bir hastaya uygulanacak ana ilaç dozu, altı aylık çalışma dönemi boyunca, MPA kan düzeylerini hedef aralık içinde tutulacak şekilde ayarlandı. Geçtiğimiz yıl transplant toplantılarında açıklanan sonuçlar MPA kan düzeyinin artmasıyla akut erken rejeksiyon riskinin azaldığı hipotezini desteklemiştir. Çalışmada elde edilen veriler, MPA kan düzeyinin 2 kat artmasıyla akut rejeksiyon oranının 3 kat azaldığını göstermektedir.

Devam etmekte olan çalışmalarda, bu makalenin yazarının Pensilvanya üniversitesindeki enstitüsü de dahil olmak üzere, dünyanın çeşitli yerlerindeki çok sayıda merkezde bulunan klinik kimyacılar ve transplantasyon ekipleri mikofenolik asit için, en uygun örneklem zamanını ve böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda hedef aralıkları belirlemek üzere bazı TDM stratejilerini değerlendiriyorlar. Daha önce, transplant tıbbında terapötik aralığı temel alan bu tip prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmalardan elde edilen neticeler, yan etki riskini artırmaksızın akut rejeksiyon oranını %10'un altına indirmenin mümkün olduğunu göstermiştir. Mikofenolat mofetil'in klinik kullanıma girmesinden önce böbrek transplantasyonu

uygulanan hastalardaki %50-60'lık rejeksiyon oranı ile mukayese edilirse, bu çok büyük bir ilerlemedir.

Takrolimus

Takrolimus genellikle primer ilaç olarak kabul edilen potent bir immunosupresif ajandır. Sıklıkla mikofenolat mofetil ve steroidler gibi bir veya iki immunosupresif ilaçla birlikte kullanılır. Potent fakat toksik olan bu ilacın nispeten dar terapötik indekse sahip olması nedeniyle, karaciğer transplant hastalarında kullanımının uygun görülmesinin hemen ardından pek çok laboratuvar takrolimusu TDM programlarına aldı. Siklosporinde olduğu gibi, laboratuvarlar, başlangıçta retrospektif bakış yaklaşımını kullanarak hedef terapötik aralıklar belirlediler.

Aralık 1997'deki transplantasyon toplantısında, araştırmacılar, takrolimus ile ilgili prospektif konsantrasyon ve klinik bulgular çalışmasında elde ettikleri ilk neticeleri sundular. Bu çalışmaya altı merkezden 111 yetişkin karaciğer transplant hastası alınmıştır. Bu çalışmada, araştırmacılar her bir hastayı prospektif olarak 12 hafta izlemişler ve FK-506 kan seviyesini PRO-Trak II ELISA metoduyla (Instar Corp.) ölçmüşlerdir. Bu çalışmada analitik performansın dökümanite edilmesini ve çalışmanın yapıldığı yerde bulunan bir gözlemcinin düzenli bir şekilde kontrol yapmasını da içeren sıkı bir kalite kontrol programı uygulanmıştır. 50 hastadan alınan 150 kan örneği referans metod olan HPLC/MS/MS metodu ile analiz edilmiştir.

Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri, akut rejeksiyon ve FK-506 konsantrasyonu arasındaki ilişkinin ve ilaç konsantrasyonu ile nefrotoksisite arasındaki risk ilişkisinin tanımlanmasıdır. Dahası, bu veriler kullanılarak ROC analizi yapılmış ve takrolimus konsantrasyonlarının prediktif değeri için istatistiksel bir taban sağlamıştır.

Rapamisin

Halen faz III klinik çalışmaları yapılmakta olan çok potent bir immunosupresif ilaçtır. Bu çalışmalar, konsantrasyona bağlı doz çalışması içermese de,



araştırmacılar çeşitli merkezlerden, terapötik hedef konsantrasyon aralığının oluşturulmasında çok önemli bir temel oluşturacak, farmakokinetik ve klinik etki ile ilgili veriler toplamaktadırlar. Geçerliliği kanıtlanmış HPLC ve HPLC/MS metodlarına ek olarak, araştırmacılar rapamisin için bir immunoassay ve yeni geliştirilen bir reseptör temelli ölçüm metodu da kullanılmaktadırlar.

Kemoteropatik İlaçlar

Kemoterapi alanındaki farmokokinetik-klinik cevap çalışmalarının kalitesi ve sayısı geçtiğimiz yıllarda belirgin bir şekilde artmıştır. 1998 yılının başında akut lenfoblastik lösemi teşhisi konmuş çocuklarda beraberce kullanılan üç kemoterapötik ajanın kiloya göre ayarlanan ampirik doz uygulamasıyla, farmakokinetik olarak yapılan doz ayarlamasını mukayese eden önemli bir çalışma yayınlandı. Bu çalışma, ilaç dozunun bireye göre ayarlanması ile ilacın klerensinin yüksek olduğu bireylerde daha iyi klinik neticelerin alınabileceği hipotezine dayanmaktadır. Nitekim, daha önce yapılmış olan çalışmalar bu üç ilacın klirens hızları arasında 3-10 kata varan farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu çalışma hiç bir tartışmaya yer bırakmayacak şekilde, dozun bireye göre ayarlanması durumunda, tedavi alan kişilerin kan düzeylerinin hedef aralık altına indiği durumların, dozun ampirik olarak ayarlanmasına göre çok daha az olduğunu göstermiştir. Önemli bir bulgu olarak, B seri hücreli lösemili çocuklarda, kemoterapinin kan konsantrasyon ölçümlerine göre ayarlanması ile sağlanan beş yıllık tam remisyon oranının, dozun ampirik olarak ayarlandığı gruba göre anlamlı düzeyde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Beş yıllık remisyon oranı dozun kan konsantrasyonuna göre ayarlanması durumunda %76 olduğu halde, dozun ampirik olarak ayarlanması durumunda %66 olmuştur ($p=0.02$). Dozun kan konsantrasyonuna göre ayarlanması ve ilaç seçiminin farmakogenetik analizlere göre yapılması uygulamalarının beraberce kullanılması gelecekte standard olarak kullanılan uygulama haline gelebilir.

Kemik iliği transplantasyonu, akut miyeloid lösemi, akut lenfoid lösemi, relaps yapmış non-Hodgkin lenfoma, relaps yapmış Hodgkin hastalığı, miyelodisplazi, aplastik anemi ve kronik miyeloid lösemi gibi kanserlerde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Busulfan ve cytoxan gibi iki sitotoksik ilacın kombine bir şekilde kullanılarak kemik iliğinin hazırlanması, kemik iliği transplantasyonu prosedürünün ayrılmaz bir aşamasıdır. Oral busulfan alan hastalarda plazma konsantrasyonları geniş bir aralık içinde dağılım gösterir. Düşük düzeyler, greftin rejeksiyonuna neden olurken, çok yüksek kan düzeyleri yaşamı tehdit eden toksisite potansiyeli taşır. En çok kaygı duyulan toksik etki, karaciğer venlerinde tıkanma meydana gelmesidir. Bu komplikasyon, hepatic venüllerin tıkanması ile karakterizedir ve vakaların %50'si ölümlle sonlanır.

Busulfanın kan düzeyinin ölçümü günümüzde kemik iliği transplantasyonu işleminde standard bir uygulama haline gelmiştir. Böylece bireye özgü olarak kararlı kan konsantrasyonunu sağlayacak olan dozun belirlenmesi mümkün olabilmektedir. İlk değerlendirme sonuçlarına bağlı olarak, busulfan için bir veya birden fazla kez kan düzeyi tayini yapılması gerekli olabilir. Günümüzde halen busulfan ölçümleri için geçerliliği kanıtlanmış GC/mass spektrofotometresi veya HPLC metodları kullanılmaktadır.

Yeni Antikonvülsanlar

Yeni ve eski antikonvülsan ilaçlar için, hedef terapötik aralığın belirlenmesi ve bireye özgü ilaç dozunun etkin bir şekilde ayarlanması önemli bir sorundur. Etkinlik/toksisite değerinin elde edilmesini sağlayan, kan konsantrasyonu ile klinik cevap arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar, yeni antikonvülsan ilaç geliştirme çalışmaları sırasında FDA tarafından gerekli görülmemektedir. Bu nedenle, bu yeni ilaçların etkili terapötik hedef aralıklarının araştırmacılar tarafından belirlenmesi gerekmektedir.

Yeni antikonvülsan ilaçlar için TDM uygulaması ile ilgili olarak yayınlanmış en iyi çalışma felbamat ile ilgilidir. Bu yeni antikonvülsan ilacın pazarlama onayı almasından hemen sonra, çok sayıda idi-osinkrazik reaksiyonların meydana geldiğinin bildirilmesi, ilacın gözden düşmesine neden olmuştur. Günümüzde klinik kullanımının ilaca dirençli küçük bir hasta grubu ve katastrofik epilepsili çocuklar ile sınırlı olmasına rağmen, felbamat çok etkili bir antikonvülsandır. Retrospektif bir konsantrasyon çalışmasında, tek başına felbamat ile veya bir ya da daha fazla sayıda başka ilaç ile kombine olarak başarılı bir şekilde tedavi edilen hasta gruplarında, üç farklı serum felbamat konsantrasyonu için, klinik cevap/toksosite oranı belirlenmiştir. Klinik cevap/toksosite oranlarına dayalı olarak hedef terapötik aralıkların belirlenmesini hedefleyen bu tip uzun süreli yakından izleme çalışmaları, lomotrigine, gabapentin ve topiramet dahil diğer yeni antikonvülsan ilaçlar için de uygulanması gereken çalışmalara bir model oluşturmaktadır. Bu şekilde yapılacak olan çalışmalar, antikonvülsan ilaçların tedavi edici kan düzeylerinin izlenmesi için iyi bir temel oluşturacaktır. Böylece, epileptik hastaların takibini yapan nöroloji uzmanları, bütün yeni antikonvülsan ilaçlar için geliştirilmiş, geçerliliği kanıtlanmış analizlerden faydalanabilecektir.

Terapötik ilaç monitorizasyonunun yararları:

- Bir klinik değerlendirme çalışması için gerekli olan süreyi kısaltır.
- Yan etkilere duyarlı hastalarda, toksisite riskini azaltır.
- Tedavinin başlangıcında, ilacı etkin dozda kullanma olanağı sağlar.
- Tedavinin başarısız olma riskini azaltır.
- İlaç-ilaç etkileşimlerinden sakınma olanağı sağlar.
- Hastaların ilaca tahammülsüzlüklerinin belirlenmesini sağlar
- Tedavi maliyetlerini minimuma indirir.
- Mediko-legal problemlerden korunma imkanı sağlar
- Hekimin ilaçları etkin bir şekilde kullanabilmesini kolaylaştırır.

TDM: Hasta takibinde geleceğin standard uygulaması

Laboratuvarcıların hasta takibinin optimize edilmesinde rol alabilecekleri değerli bir fonksiyon, TDM testlerinin etkin bir şekilde kullanımı için bilimsel bir temel oluşturmaktır. Geçmişte yaygın olarak kullanılmamış olmasına rağmen, konsantrasyon-cevap ilişkisini değerlendiren klinik çalışmalar günümüzde çok sayıda ilaç için yapılmaktadır. Gelecekte, bilimsel verilerin gerekliliğini desteklediği durumlarda TDM, klinik takipte standard bir uygulama haline gelecektir. HIV tedavisinde kullanılan ilaçlar için olduğu gibi, yeni kullanılmaya başlanan pek çok ilaç için TDM gereksinimi ortaya çıkmaktadır. Ancak bunun için, acilen bazı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Örneğin, proteaz inhibitörlerinin düşük konsantrasyonlarının tedaviye dirence neden olabileceğinin ve zidovudin dozunun kan konsantrasyonu izlenerek ayarlanmasının ampirik doz belirlemeye göre daha etkin sonuçlar sağladığının gösterilmesi gibi. Bu bilgiler, AIDS tedavisinde kullanılan ilaçların kan düzeylerinin izlenmesini, viral yük testi, CD4 düzeyinin takibi ve etkinlik veya toksite ile ilgili diğer analizlerle birlikte kullanılan standard bir uygulama haline getirilebilir..

ÖNERİLEN KAYNAKLAR

Bowers LD. Analytical goals in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:375-380.

Evans WE, Relling MV, Rodman JH, et al. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:499-505.

Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281-92.

Hale M. Using population pharmacokinetics for planning a randomized concentration-controlled trial with a binary response. In: Aarons L, Balant LP, Danhof M, et al., eds. The population approach: measuring variability in response, concentration and dose. Luxembourg: European Commission, 1997: 229-35.

Peck CC, Barr WH, Benet LZ, et al. Opportunities for integration of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and



toxicokinetics in rational drug development. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:465-73.

Schutz E, Armstrong VW, Andreeva M, et al. Limited sampling strategy for the determination of mycophenolic acid AUC in pediatric kidney recipients. *Transplant Proc* 1998;30:1182-4.

Shaw LM, Kaplan B, Brayman KL. Prospective investigations of concentration-clinical response for immunosuppressive drugs provide the scientific basis for therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:381-7.

Shaw LM, Nicholls A, Hale A, et al. Therapeutic monitoring of mycophenolic acid: a consensus panel report. *Clin Biochem* 1998;31:317-22.

Soldin SJ. Role of immunophilins in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Clin Biochem* 1998;31:381-4.

Trepanier DJ, Gallant H, Legatt DF, et al. Rapamycin: distribution, pharmacokinetics and therapeutic range investigations: an update. *Clin Biochem* 1998;31:345-51.

Troupin AS, Montouris G, Hussein G. Felbamate: therapeutic range and other kinetic information. *J Epilepsy* 1997;10:26-31.

Van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized, double-blind, plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;65 (Suppl):79(Abstract).

Venkataramanan R, Shaw LM, Esquenazi VV, et al. Therapeutic monitoring of tacrolimus in liver transplant patients. *International Congress on Immunosuppression, Orlando, Fla., December 11-13, 1997.*